

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-192248

(43)公開日 平成6年(1994)7月12日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 D 311/70

A 6 1 K 31/35

31/40

31/435

31/495

識別記号

A B N

A B E

A D D

A B X

庁内整理番号

9360-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 有 請求項の数17(全 27 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平5-223047

(22)出願日

平成5年(1993)9月8日

(31)優先権主張番号

9 2 1 0 7 4 1

(32)優先日

1992年9月9日

(33)優先権主張国

フランス(FR)

(71)出願人 590003559

アディール エ コンパニー

フランス国クールベボワ セデックス, リ

ュ カルル エベル, 1

(72)発明者 ギュイローム ル ボ

フランス国サン - セバスチャン シュ

ル ルワ, リュ ドゥ ラ ポジェリ 5

(72)発明者 ジャン - ポール バビング

フランス国ナント, リュ ドゥ プリオール

10

(74)代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

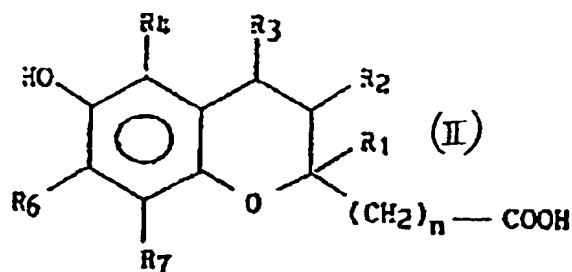
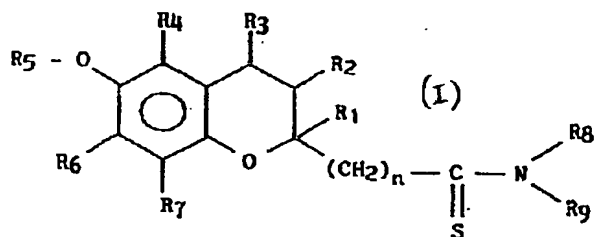
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規のベンゾピラン化合物、その製造法、およびそれらを含む製薬組成物

(57)【要約】

(修正有)

【構成】 下記式(II)の化合物をエステル化、ハロゲ

ン化、アミノ化、ケン化、エーテル化することによって
下記式(I)の化合物を得る。

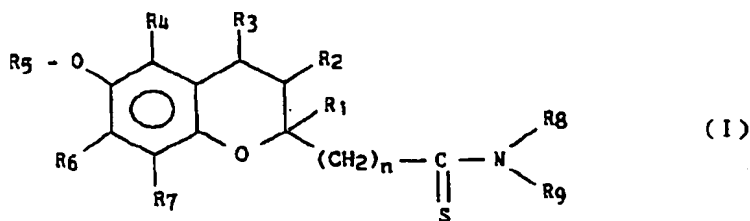
〔式中、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 及び R_7 は水素又は低級アルキル基、 R_5 は水素、低級アルキル基、低

級アシル基など、 R_8 及び R_9 はそれらが結合している窒素と一緒にピペラジンなどを形成するか、互いに独立に水素、低級アルキル基などを示す]

【効果】 上記化合物は、中枢または末梢の虚血性障害、炎症性疾患、慢性関節リウマチ、代謝障害、アテローム、動脈硬化、呼吸器系の疾患、喘息、気腫、免疫系に由来する疾患、全身性エリテマトーデス、アレルギー反応、大脳または皮膚の老化の治療または予防、並びに外科的損傷による障害の予防および治療に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)



(式中、nは、0または1の整数であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_7 は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に水素原子または低級アルキル基 R を表し、 R_6 は1～8個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基であり、 R_5 は、

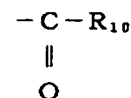
- 水素原子、
 - 低級アルキル基 R 、—、
 - 低級アシル基 R 、—CO—、
 - R 、—O— R 、—の形態のアルコキシアルキル基、
 - R 、—O—CO—の形態のアルコキシカルボニル基、
 - R 、—O—CO— R 、—の形態のアルコキシカルボニルアルキル基、
 - $\text{HOOC}-R$ 、—の形態のカルボキシアルキル基、
- [但し、 R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に1～8個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基]であり、 R_5 および R_7 は、
- それらが結合している窒素原子と一緒に、
 - ・ ピペラジン、
 - ・ 置換ピペラジン、
 - ・ ピペリジン、
 - ・ 置換ピペリジン、
 - ・ ピロリジン、
 - ・ 置換ピロリジン、
 - ・ モルホリン、
 - ・ 1個以上のアルキル基で置換されたモルホリン、
 - ・ テトラヒドロピリジン、
 - ・ チオモルホリン、
 - ・ 5～12個の構成員を有するアザスピラン、
 - ・ 1個以上のアルキル基またはオキシ基で置換された、5～12個の構成員を有するアザスピラン、
 - ・ 7～12個の構成員を有し、所望により酸素、硫黄および窒素から選択される1～2個の追加のヘテロ原子をその骨格に含む単環式または二環式のアザシクロアルキル、
 - ・ 7～12個の構成員を有し、1個以上のアルキル基またはオキシ基で置換され、所望により酸素、硫黄および窒素から選択される1～2個の追加のヘテロ原子を含む単環式または二環式のアザシクロアルキル、
 - ・ 基—NH—(CH_2) $_k$ — NH_2 (但し、 k は2、3

【化1】

または4の整数)、および

- ・ 置換された—NH—(CH_2) $_k$ — NH_2 (但し、 k は前記に定義された通りである)、から選択される基を形成し、前記のピペラジン、ピペリジン、ピロリジンおよび—NH—(CH_2) $_k$ — NH_2 のような基に関する「置換された」という用語は、これらの基が1個以上のハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 R_{10} 基または基

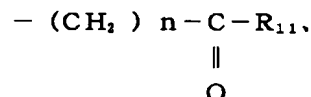
【化2】



[式中、 R_{10} は、

- ・ アルキル、
- ・ アルコキシ、
- ・ アルケニル、
- ・ —(CH_2) $_n$ — R_{11} または

【化3】



(式中、nは0または1～5の整数であり、 R_{11} はフェニル、ベンズヒドリル、1, 1-ジフェニルメチルインデニル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、フリル、ピリミジニル、ピリジル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ナフチル、キノリル、イソキノリル、シクロアルキルおよびジシクロアルキルメチルから選択される基であり、「シクロアルキル」という用語は3～12個の構成員を有する単環または二環性基を表す)から選択され、基 R_{10} は、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキシ、カルボキシル、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アセチルおよびピロリジニルから選択される1個以上の基で、それ自身を置換することができる]によって置換できることを意味するものと理解され、または

- R_6 および R_7 は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に、
- ・ 水素原子、
- ・ 低級アルキル基 R 、—または置換された低級アルキル基 R 、—、
- ・ 低級アルケニル基または置換された低級アルケニル基 (アルケニル基は2～8個の炭素原子を有する線形また

3

は分枝した不飽和炭化水素である)、

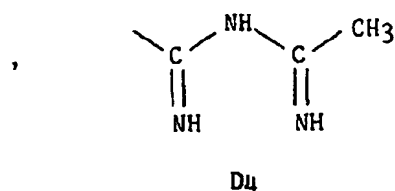
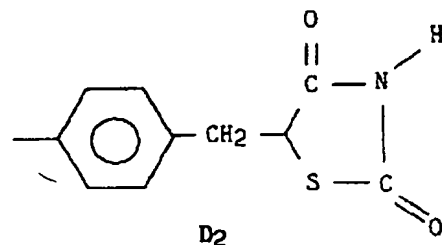
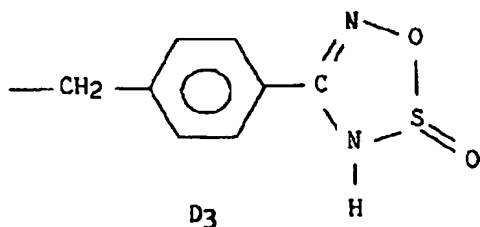
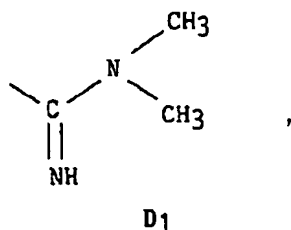
・基A-(CH₂)_m。-または置換された基A-(CH₂)_m。- (但し、mは0、1または2の整数であり、Aはp個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、pは3~7の整数である)、

・R₁-O-R₂。-の形態のアルコキシアルキル基、または、R₁-O-R₂。-の形態の置換されたアルコキシアルキル基(但し、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なるものであり、1~8個の炭素原子を有する線形または分枝した低級アルキル基である)、

・R₁-O-CO-R₂。-の形態のアルコキシカルボニルアルキル基またはR₁-O-CO-R₂。-の形態の置換されたアルコキシカルボニルアルキル基(R₁およびR₂は前記に定義したとおりである)、

・基B-(CH₂)_q。-または置換された基B-(CH₂)_q。- (但し、qは、0、1、2または3の整数であり、Bはナフタレン、1,3-ジオキサン、ピランまたはベンゾピラン基である)、

・基E-(CH₂)_q。-または置換された基E-(CH



の1個、を表し、この一般式(1)の記載の際に、前記に定義した、低級アルキルR₁、-、低級アルケニル、A-(CH₂)_m。-、アルコキシアルキルR₂、-O-R₂。-、アルコキシカルボニルアルキルR₂、-O-CO-R₂。-、B-(CH₂)_q。-、フェニルー(CH₂)_q。-、ヘテロアリールー(CH₂)_q。-の基に関する

「置換された」という用語は、特に断らない限り、これらの基が1個以上の、同一または異なる基によって置換することができ、それぞれ互いに独立に、

低級アルキル基R₁、-、
低級アルコキシR₂、-O-、
低級アシルR₂、-CO-、
トリフルオロメチル、
カルボキシル、
ヒドロキシル、
オキソ、
グアニジノ、

4

2)。- (但し、qは前記に定義したとおりであり、Eは前記に定義したとおりの置換または未置換のアザスピランまたはアザシクロアルキル基である)、

・フェニルー(CH₂)_q。-基または置換されたフェニルー(CH₂)_q。-基(但し、qは前記に定義したとおりである)、

・ヘテロアリールー(CH₂)_q。-基または置換されたヘテロアリールー(CH₂)_q。-基(但し、qは前記に定義したとおりであり、ヘテロアリールーは、フラン、キノリン、イソキノリン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾフラン、β-カルボリンまたはγ-カルボリンから選択される)、

・未置換の、または1~6個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基の1個以上によって置換された、グアニジノまたはアミジノ基、または

・下記の基D₁、~D₄、

【化4】

アミジノ、またはハロゲン原子、

(但し、R₁は1~6個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基)を表すことを意味するものと理解される)を有する化合物、純粋な形態または混合物の形態でのその光学異性体、並びに、適宜製薬上許容可能な酸または塩基とのその付加塩。

【請求項2】 nが0であり、R₁が水素原子であり、R₂がフェニル基であるかまたは低級アルキル基R₂、-、低級アルコキシR₂、-O-、低級アシルR₂、-CO-、トリフルオロメチル、カルボキシル、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される1個以上の基で置換されたフェニル基(但し、R₁は1~6個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基)である、請求項1に記載の化合物、純粋な形態または混合物の形態でのその光学異性体、およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

50 【請求項3】 R₁が水素原子である、請求項1に記載

の化合物、純粋な形態または混合物の形態でのその光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

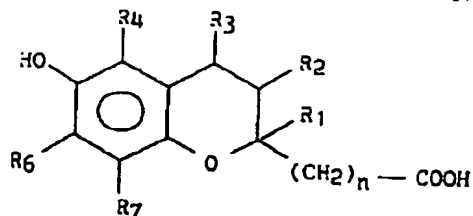
【請求項 4】 R_1 および R_2 が、それらと結合している窒素原子と一緒に、置換されたまたは未置換ピペラジンを形成する、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体、およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 5】 N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 6】 N-(2, 4, 5-トリメチルフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

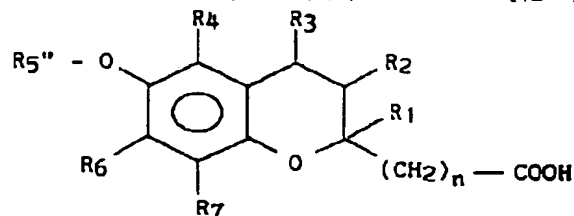
【請求項 7】 N-(2, 6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 8】 N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-



(I I)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 および n は、請求項 1 と同じ意味である) を用いて、これを無水塩基性媒質中で、化合物 R_5'' -H a l または R_5'' -O- R_5'' (式中、H a l はハロゲン原子であり、



(I I I)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 n および R_5'' は前記に定義したとおりである) を有する化合物を生成させ、これをハロゲン化剤と反応させることに

チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 9】 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(4-クロロベンズヒドリル) ピペラジンである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 10】 N-(3, 5-ジ(第三ブチル)-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

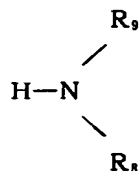
【請求項 11】 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル) ピペラジンである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 12】 N-フェニル-3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-3, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体およびその製薬上許容可能な酸または塩基の付加塩。

【請求項 13】 出発物質として、式 (I I) の化合物【化 5】

R_5'' は低級アシル基 R_5'' -CO-であり、 R_5'' は請求項 1 に定義したとおりである) でエステル化して、式 (I I I) 【化 6】

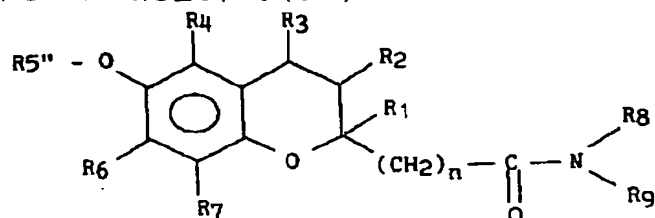
よってそのハロゲン化物に転換した後、好適な溶剤中で、アルカリ性化合物の存在下にて、式 (I V) 【化 7】



(I V)

(式中、 R_8 および R_9 は請求項1に記載のものと同じ意味である)を有するアミンで処理し、式(I a)

【化8】

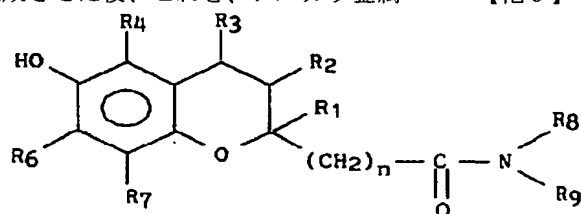


(I a)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 n および R_5'' は前記に定義したとおりである)を有する化合物を生成させた後、これを、アルカリ金属

またはアルカリ土類金属水酸化物と反応させてケン化して、式(I b)

【化9】

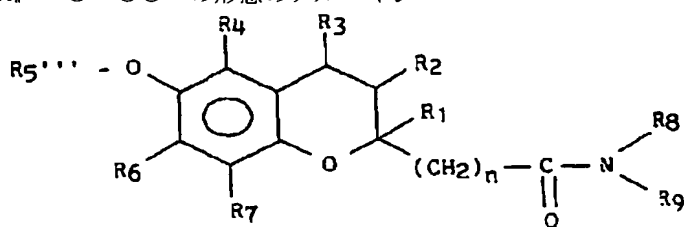


(I b)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は前記に定義したとおりである)の化合物とし、次いで、適宜、式 $R_5'''-O-R_5''$ または $R_5'''-H a l'$ の誘導体(式中、 $H a l'$ はハロゲン原子であり、 R_5''' は低級アルキル基 R_5 、低級アシル基 R_5 、 $-CO-$ 、 R_5 、 $-O-R_5$ の形態のアルコキシアルキル基、 R_5 、 $-O-CO-$ の形態のアルコキシ

カルボニル基、 R_5 、 $-O-CO-R_5$ の形態のアルコキシカルボニルアルキル基、または、 $HOOC-R_5$ の形態のカルボキシアリル基であり、 R_5 および R_5 は請求項1に定義したとおりである)と反応させることによってエーテル化して、式(I c)

【化10】



(I c)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 n および R_5'' は前記に定義したとおりである)を有する化合物を生成させ、次に、式(I a)、(I b) および (I c) の化合物を、ローウェッソン試薬と

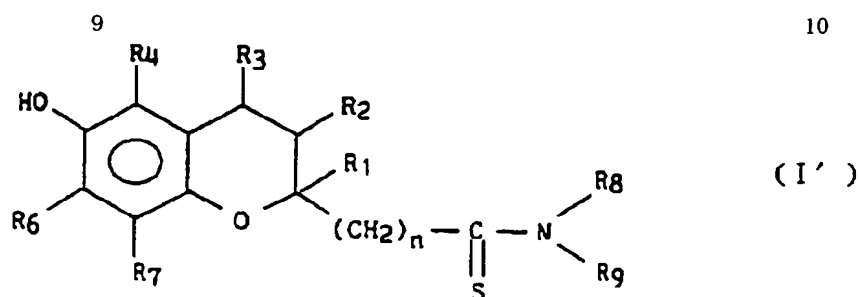
体に分離し、または

— 製薬上許容可能な塩基または酸でそれらの付加塩へ転換することが可能な、請求項1に記載の式(I)を有する化合物を得る方法。

【請求項14】 R_5 が水素原子である、請求項1に記載の式(I)を有する化合物の具体的な場合である、式(I')

【化11】

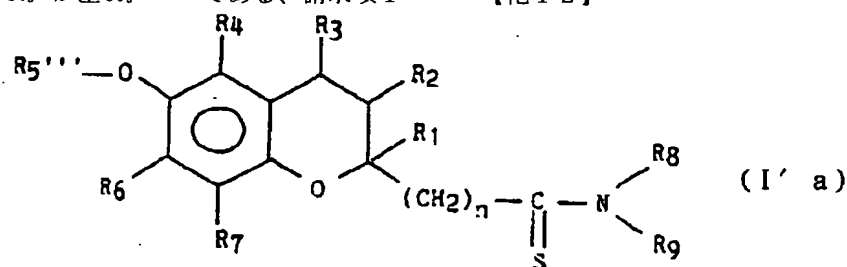
— 精製し、
— 純粋な形態または混合物の形態のそれらの光学異性



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は請求項 1 に定義したとおりである) を有する化合物、および R_5 が基 R_5'' である、請求項 1

に記載の式 (I) を有する化合物の具体的な場合である、式 (I' a)

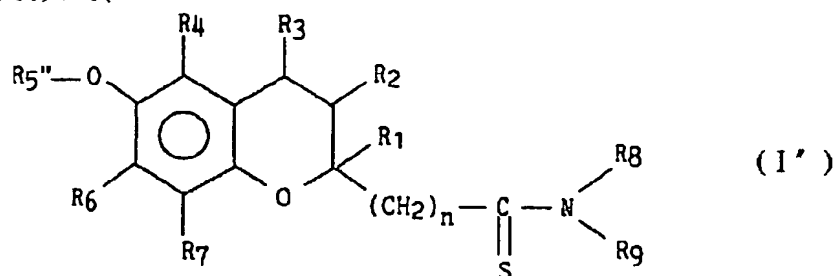
【化 1 2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は式 (I) に定義したとおりであり、 R_5'' は請求項 1 3 に定義したとおりである) を有する化合物を得る方法であって、

20 R_5 が基 R_5'' である、式 (I) を有する化合物の具体的な場合である、式 (I'')

【化 1 3】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は前記に定義した通りであり、 R_5'' は低級アシル基 $R_5''-CO-$ であって、 R_5'' は請求項 1 に定義したとおりである) を有する化合物を、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物と反応させることによってケン化して、式 (I') の対応する化合物を生成させ、これを、適宜、式 $R_5''-O-R_5''$ または $R_5''-Hal$ (式中、 Hal はハロゲン原子であり、 R_5'' は前記に定義したとおりである) を有する化合物と反応させることによりエーテル化またはエステル化し、式 (I' a) の化合物を有する対応する化合物を生成させることを特徴とし、式 (I') および (I' a) を有する化合物を、所望であれば、

— 精製し、
— 純粋な形態または混合物の形態でのそれらの光学異性体に分離し、または
— 製薬上許容可能な塩基または酸でそれらの付加塩へ変換することができる、方法。

【請求項 1 5】 R_5'' が 6、7 または 8 個の炭素原子

を有する線形または分枝したアシル基である、請求項 1 3 または 1 4 のいずれか 1 項に請求の方法。

【請求項 1 6】 請求項 1 に記載の化合物、または製薬上許容可能な酸または塩基とのその付加塩の 1 つを、1 種類以上の製薬上許容可能な賦形剤と組み合わせて含有する製薬組成物。

【請求項 1 7】 本発明の化合物を含む請求項 1 6 に記載の製薬組成物であって、中枢または末梢の虚血性障害、炎症性疾患、慢性関節リウマチ、代謝障害、アテローム、動脈硬化、呼吸器系の疾患、喘息、気腫、免疫系に由来する疾患、全身性エリテマトーデス、アレルギー反応、大脳または皮膚の老化の治療または予防、並びに外科的損傷による障害の予防および治療に用いることができる、製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

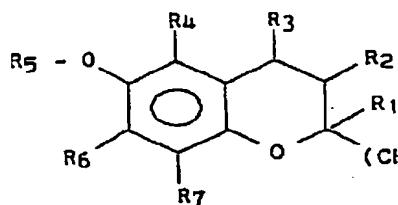
【産業上の利用分野】 本発明は、新規なベンゾピラン化合物、その製造法およびそれらを含有する製薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】最近、特許出願第WO 88/08424号明細書に、2-クロマンカルボン酸化合物、更に一般的には(2-クロマニル)アルキルカルボン酸が記載された。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】その後、脂質過酸化が疾患に関係する重要な因子であるということが立証された。脂質過酸化の過程およびそれにより生成する産物が、細胞の生存にとって有害なことがあることは、極めて明瞭である。脂質過酸化の作用は、アテローム性動脈硬化症、溶血性貧血および虚血/再灌流による傷害のような多くの病理学的状態に関与してきた。(酸化的傷害および修復、化学的、生物学的および医学的側面、1991年、Pergamon Press、22頁)。この脂質の過酸化現象を制御することができる分子を得ることができれば、そのような現象に関与する疾患を予防および治療する上で臨床医にとって非常に有用であろう。



(式中、nは、0または1の整数であり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、およびR₇は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に水素原子または低級アルキル基R₁を表し、R₁は1~8個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基であり、R₅は、

- 水素原子、
 - 低級アルキル基R₁、
 - 低級アシル基R₁—CO—、
 - R₁—O—R₁—の形態のアルコキシアルキル基、
 - R₁—O—CO—の形態のアルコキシカルボニル基、
 - R₁—O—CO—R₁—の形態のアルコキシカルボニルアルキル基、
 - HOOC—R₁—の形態のカルボキシアルキル基、
- [但し、R₁およびR₁は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に1~8個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基]であり、R₁およびR₁は、

- それらが結合している窒素原子と一緒に、
- ・ピペラジン、
- ・置換ピペラジン、
- ・ピペリジン、
- ・置換ピペリジン、
- ・ピロリジン、

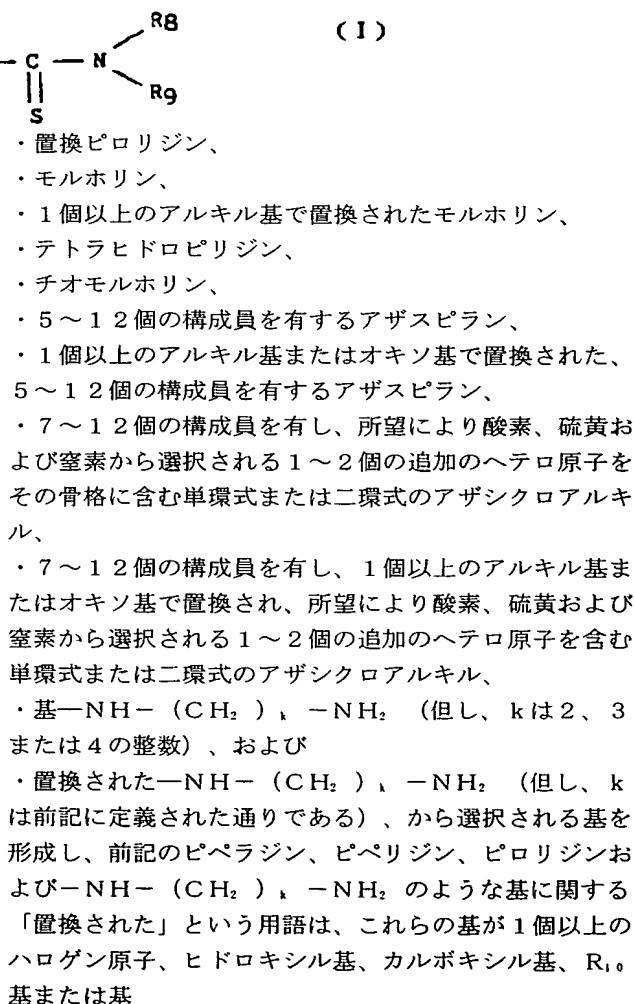
【0004】アラキドン酸の代謝により生じるエイコサノイド(プロスタグランジンおよびロイコトリエン)が炎症機序の基礎であることも知られている。したがって、リボキシゲナーゼおよび/またはシクロオキシゲナーゼの酵素活性を阻害する化合物は、例えば慢性関節リウマチの予防および治療、喘息、およびアレルギーにおいて有用であろう。

【0005】

【課題を解決するための手段】本出願人は、最も緊密な先行技術を構成する化合物よりも著しく良好な酸化防止活性を有する新規なベンゾピランチオカルボキシアミド化合物を見いだした。本出願人は、これらの新規な化合物によって、エイコサノイドの合成を抑制すると共にアシドーシスが生じたときの細胞内pHを保持することができることも見いだした。したがって、本発明の化合物は細胞保護剤として極めて有利な作用を有する。

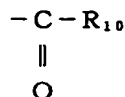
【0006】更に具体的には、本発明は、一般式(I)

【化14】



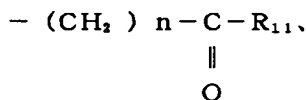
13

【化 1 5】

【式中、 R_{10} は、

- ・アルキル、
- ・アルコキシ、
- ・アルケニル、
- ・ $-(CH_2)_n-R_{11}$ または

【化 1 6】



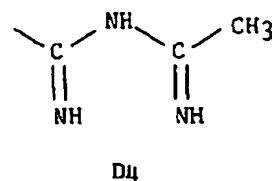
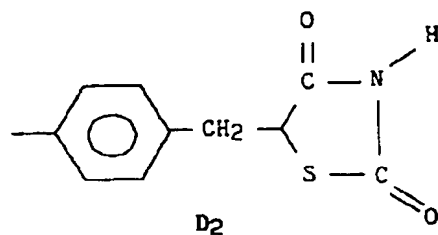
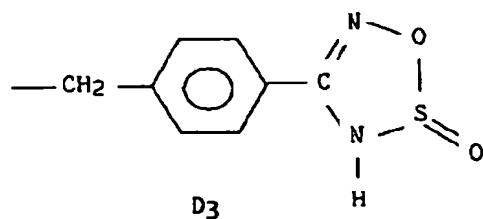
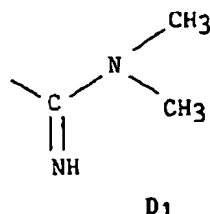
(式中、 n は0または1～5の整数であり、 R_{11} はフェニル、ベンズヒドリル、1, 1-ジフェニルメチルインデニル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、フリル、ピリミジニル、ピリジル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ナフチル、キノリル、イソキノリル、シクロアルキルおよびジシクロアルキルメチルから選択される基であり、「シクロアルキル」という用語は3～12個の構成員を有する単環または二環性基を表す)から選択され、基 R_{10} は、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキソ、カルボキシル、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アセチルおよびピロリジニルから選択される1個以上の基で、それ自身を置換することができる]によって置換できることを意味するものと理解され、または

— R_8 および R_9 は、同一であるかまたは異なるものであり、それぞれ互いに独立に、

- ・水素原子、
- ・低級アルキル基 R_8 。—または置換された低級アルキル基 R_8 。—、

・低級アルケニル基または置換された低級アルケニル基(アルケニル基は2～8個の炭素原子を有する線形または分枝した不飽和炭化水素である)、

- ・基 $A-(CH_2)_m$ 。—または置換された基 $A-(CH_2)_m$ 。—(但し、 m は0、1または2の整数であり、 A



14

は p 個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、 p は3～7の整数である)、

・ R_8 。— $O-R_9$ 。—の形態のアルコキシアルキル基、または、 R_8 。— $O-R_9$ 。—の形態の置換されたアルコキシアルキル基(但し、 R_8 。および R_9 。は同一であるかまたは異なるものであり、1～8個の炭素原子を有する線形または分枝した低級アルキル基である)、

・ R_8 。— $O-CO-R_9$ 。—の形態のアルコキシカルボニルアルキル基または R_8 。— $O-CO-R_9$ 。—の形態の置換されたアルコキシカルボニルアルキル基(R_8 。および R_9 。は前記に定義したとおりである)、

・基 $B-(CH_2)_q$ 。—または置換された基 $B-(CH_2)_q$ 。—(但し、 q は、0、1、2または3の整数であり、 B はナフタレン、1, 3-ジオキサン、ピランまたはベンゾピラン基である)、

・基 $E-(CH_2)_q$ 。—または置換された基 $E-(CH_2)_q$ 。—(但し、 q は前記に定義したとおりであり、 E は前記に定義したとおりの置換または未置換のアザスピランまたはアザシクロアルキル基である)、

・フェニル— $(CH_2)_q$ 。—基または置換されたフェニル— $(CH_2)_q$ 。—基(但し、 q は前記に定義したとおりである)、

・ヘテロアリール— $(CH_2)_q$ 。—基または置換されたヘテロアリール— $(CH_2)_q$ 。—基(但し、 q は前記に定義したとおりであり、ヘテロアリールは、フラン、キノリン、イソキノリン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾフラン、 β -カルボリンまたは γ -カルボリンから選択される)、

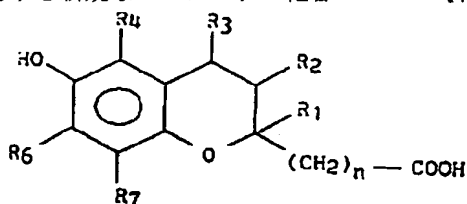
・未置換の、または1～6個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基の1個以上によって置換された、グアニジノまたはアミジノ基、または

・下記の基 D_1 ～ D_4

【化 1 7】

の1個、を表し、この一般式(I)の記載の際に、前記に定義した、低級アルキルR₁、-、低級アルケニル、A- (CH₂)_n、-、アルコキシアルキルR₂、-O-R₂、-、アルコシカルボニルアルキルR₃、-O-CO-R₃、-、B- (CH₂)_n、-、フェニル- (CH₂)_n、-、ヘテロアリール- (CH₂)_n、-の基に関する

「置換された」という用語は、特に断らない限り、これらの基が1個以上の、同一または異なる基によって置換することができ、それぞれ互いに独立に、低級アルキル基R₁、-、低級アルコキシR₂、-O-、低級アシルR₃、-CO-、トリフルオロメチル、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、グアニジノ、アミジノ、またはハロゲン原子、(但し、R₄は1~6個の炭素原子を有する線形または分枝したアルキル基)を表すことを意味するものと理解される)に対応する新規なベンゾピラン化合



(I I)

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇およびnは、一般式(I)と同じ意味を有する)を用いて、これを無水塩基性媒質中で、化合物R₅''-H a lまたはR₅''-O-R₅'' (式中、H a lはハロゲン原子であ

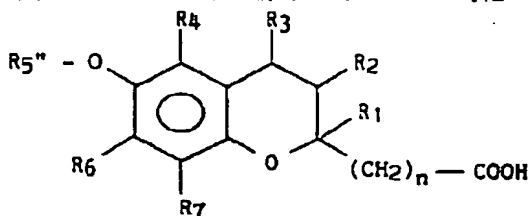
物、純粋な形態または混合物の形態でのその光学異性体、並びに、適宜製薬上許容可能な酸または塩基とのその付加塩に関する。

【0007】本発明の化合物を塩形成するのに用いることのできる製薬上許容可能な酸または塩基には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ショウノウ酸またはショウノウスルホン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、アルギニン、リジンおよびジエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0008】本発明は、式(I)を有する化合物を得る方法であって、出発物質として、式(I I)の化合物【化18】

り、R₅''は低級アシル基R₃-CO-であり、R₅は請求項1に定義したとおりである)でエステル化して、式(I I I)

【化19】

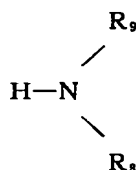


(I I I)

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、nおよびR₅''は前記に定義した通りである)を有する化合物を生成させ、これをハロゲン化剤と反応させることによ

ってそのハロゲン化物に転換した後、好適な溶剤中で、アルカリ性化合物の存在下にて、式(I V)

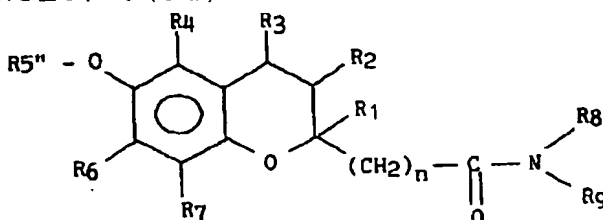
【化20】



(I V)

(式中、R₈およびR₉は一般式(I)と同じ意味である)を有するアミンで処理し、式(I a)

【化21】

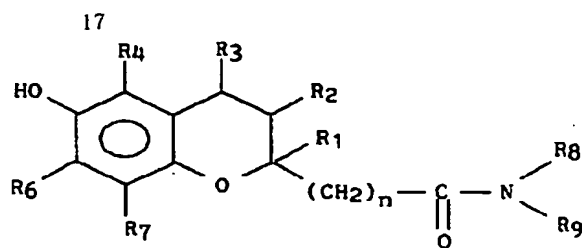


(I a)

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、nおよびR₅''は前記に定義したとおりである)を有する化合物を生成させた後、これを、アルカリ金属

またはアルカリ土類金属水酸化物と反応させてケン化して、式(I b)

【化22】

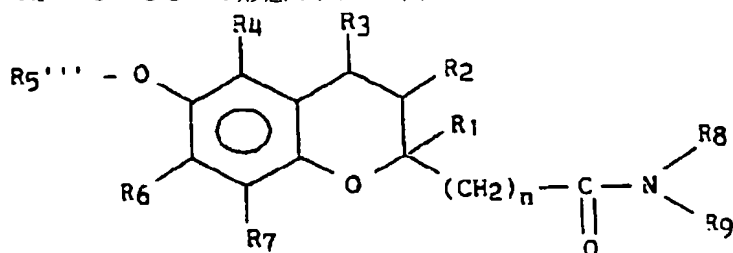


(Ib)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は前記に定義したとおりである) の化合物とし、次いで、適宜、式 $R_5'' - O - R_5''$ または $R_5'' - H a 1'$ の誘導体 (式中、 $H a 1'$ はハロゲン原子であり、 R_5'' は低級アルキル基、低級アシル基、 $-CO-$ 、 $R_5'' - O - R_5''$ の形態のアルコキシアルキル基、 $R_5'' - O - CO -$ の形態のアルコキシ

カルボニル基、 $R_5'' - O - CO - R_5''$ の形態のアルコキシカルボニルアルキル基、または、 $HOOC - R_5''$ の形態のカルボキシルアルキル基であり、 R_5'' および R_5'' は式 (I) に定義したとおりである) と反応させることによってエーテル化して、式 (I c)

【化 2 3】



(I c)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 n および R_5'' は前記に定義したとおりである) を有する化合物を生成させ、次に、式 (I a)、(I b) および (I c) の化合物を、ローウェンソン試薬と反応させ、対応する式 (I) の化合物を生成させることを特徴とし、所望であれば、式 (I) のこれらの化合物を、

— 精製し、

— 純粋な形態または混合物の形態のそれらの光学異性

体に分離し、または

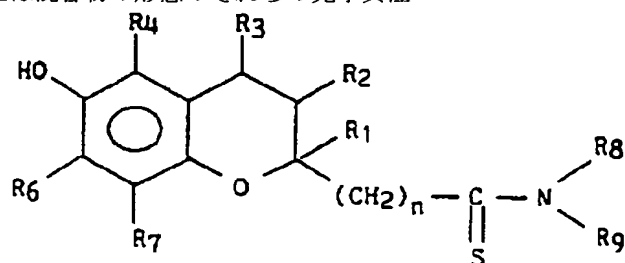
— 製薬上許容可能な塩基または酸でそれらの付加塩へ転換することが可能な、式 (I) を有する化合物を得る方法に適合する。

【0009】本発明は、 R_5'' が水素原子である、式

(I) を有する化合物の具体的な場合である、式

(I')

【化 2 4】

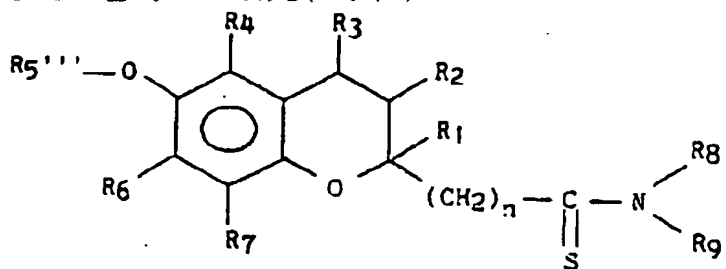


(I')

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は式 (I) に定義したとおりである) を有する化合物、および R_5'' が基 R_5'' である、式 (I)

を有する化合物の具体的な場合である、式 (I' a)

【化 2 5】



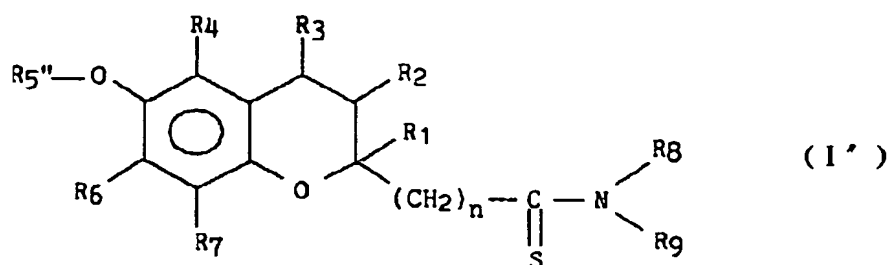
(I' a)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は式 (I) に定義したとおりであり、

R_5'' は前記に定義したとおりである) を有する化合物を得る方法であって、 R_5'' が基 R_5'' である、式

(I) を有する化合物の具体的な場合である、式
(I ')

【化 2 6】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および n は前記に定義した通りであり、 R_5'' は低級アシル基 $R_5''-O$ であって、 R_5'' は式 (I) に定義したとおりである) を有する化合物を、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物と反応させることによってケン化して、式 (I ') の対応する化合物を生成させ、これを、適宜、式 $R_5'''-O-R_5'''$ または $R_5'''-Hal$ (式中、 Hal はハロゲン原子であり、 R_5''' は前記に定義したとおりである) を有する化合物と反応させることによりエーテル化またはエステル化し、式 (I ' a) の化合物を有する対応する化合物を生成させることを特徴とし、式 (I ') および (I ' a) を有する化合物を、所望であれば、

- 一 精製し、
- 一 純粋な形態または混合物の形態でのそれらの光学異性体に分離し、または
- 一 製薬上許容可能な塩基または酸でそれらの付加塩へ変換することができる、方法にも適合する。

【0010】先行技術の化合物と比較すると、本発明の化合物は意外にも、非常に顕著な酸化防止特性を有している。薬理試験により、これらの化合物が細胞脂質および低比重リポ蛋白 (LDL) の過酸化過程において注目する保護作用を有することが特に示された。これらの作用は、本発明の化合物のいくつかにおいては、先行技術の最も類似した化合物、すなわち特許出願第 WO 88/08424 号明細書の例 102 の 100 倍である (本出願明細書の薬理例 B および C)。更に、本発明のある種の化合物は、強力なフリーラジカル発生剤である過酸化化合物から生じるエイコサノイドの生合成に対し、強力な阻害作用を示すという顕著な特徴を有し、これは先行技術の最も類似した化合物が持たない阻害作用である。

【0011】また、本出願人は、組織虚血の主因の 1 つである細胞内の酸性化が起きた場合、本発明の化合物が細胞内 pH の優れた保護剤となることを見いだした。実際に、本発明の化合物は、重炭酸塩担体、特に培養した心臓細胞 (カルジオサイト) のナトリウム非依存性 Cl^-/HCO_3^- 交換体の強力な阻害剤であることが示されている (本出願明細書の薬理例 D)。したがって、細胞外への重炭酸塩の流出は停止し、細胞の酸性化が中和さ

れ、酸性化に伴うイオン性および代謝性の損傷の抑制が可能となる。

【0012】したがって、本発明の化合物は、中枢性または末梢性の虚血性障害、炎症性疾患、慢性関節リウマチ、代謝障害、アテローム、動脈硬化、呼吸器系疾患、喘息、気腫、免疫系に由来する疾患、全身性エリテマトーデス、アレルギー反応、大脳または皮膚の老化の治療または予防、並びに器官再灌流のような外科的損傷による障害の予防および治療に用いることができる。

【0013】本発明のもう一つの目的は、式 (I) の化合物またはその製薬上許容可能な酸または塩基による付加塩の 1 つを、1 種類以上の薬理学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて含有する製薬組成物である。

【0014】本発明による製薬組成物の中でも、更に詳細には経口、経皮、皮膚、非経口、経鼻、経直腸、経舌、経眼または経肺投与、特に注射用または飲用の製剤、エアゾール、点眼剤または点鼻剤、単錠剤、フィルムコートした錠剤または糖衣錠、硬質ゼラチンカプセルのようなカプセル、クリーム、軟膏、皮膚用ゲル、丸薬、パケット、サッシェ、顆粒および座薬に適当なものを挙げることができる。

【0015】用量は、患者の年齢、体重および性別、投与経路、疾患の性質および重症度により、また行われる可能性のある付随した治療により変動する。用量は、0.5 mg から 1 g / 日、特に 0.5 mg から 100 mg / 日、例えば 10 mg から 100 mg / 日の範囲である。

【0016】

【実施例】下記の例は本発明を例示するものであるが、それをいかなる点でも制限するものではない。出発物質は、文献において記載されているか、または当業者には容易に入手できるものである。赤外線スペクトルは、分析する生成物を約 1 % 含有する臭化カリウムディスクで得た。

【0017】例 1 : N-フェニル-6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
段階 A : 6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-[1]) カルボン酸 (または、(6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H[1] ベンゾピラン-2-イル) カルボン酸) 50 g (0.2 モル) を、無水ピリジン 150 cm³ に溶解する。酢酸 9.4 cm³ (0.1 モル) を、窒素気流中で滴下して加える。混合物を、30℃の温度で2時間攪拌する。冷却後、混合物を氷に投入し、目的の生成物をエチルエーテルで抽出し、有機相を0.2 N塩酸溶液で洗浄した後、水で洗浄して中和する。溶媒を蒸発させた後、油状マスを集め、ジイソプロピルエーテル中で粉碎後、結晶化する。

【0018】段階B: N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミド
前段階において得られた化合物 3.25 g (11.1 モル) と無水ベンゼン 40 cm³ を丸底フラスコに入れる。溶解後、塩化チオニル 1.2 cm³ を加える。混合物を3時間還流加熱し、放冷する。溶媒を真空下にて除去する。残渣を無水ベンゼン 30 cm³ に溶解し、溶媒を再度蒸発させて過剰の塩化チオニルを除去する。このようにして得られる酸塩化物を、ジクロロエタン 20 cm³ に溶解する。更に、アニリン 1.04 g (11.1 ミリモル) およびトリエチルアミン 4.7 cm³ を、ジクロロエタン 20 cm³ に溶解する。酸塩化物溶液を、この混合物に滴下して加える。混合物を、常温で2時間攪拌する。溶媒を真空下で除去する。残基を水 30 cm³ に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和する。生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を除去した後、シリカゲルカラムを通過させ、イソプロピルエーテルで溶出することにより、生成物を精製する。得られる生成物の質量: 3.3 g

収率: 80.9%

— 融点: 104~105℃

— 赤外線スペクトルの特性

ν C=O : 1750 cm⁻¹
ν C=O (アミド) : 1685 cm⁻¹
ν C=C : 1595 cm⁻¹
ν SNH : 1520 cm⁻¹

【0019】段階C: N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
前段階において得られたN-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミド 5.54 g (17 ミリモル) を、無水トルエン 125 cm³ に溶解する。ローウェンソン試薬 4.15 g (10.2 ミリモル) を添加した後、混合物を6時間還流加熱する。

溶媒を蒸発し、表題の化合物をシリカゲルカラムでジクロロメタンと共に溶出させて精製する。ジイソプロピルエーテルから結晶化させた、黄色の結晶粉末が得られる。

収率: 90%

【0020】例2: N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
2口の丸底フラスコ中で、例1の段階Bにおいて得られた化合物 2.75 g (7.48 ミリモル) を、80%エタノール 60 cm³ に溶解する。窒素気流下に、2.5 N水酸化ナトリウム 18 cm³ を添加する。混合物を、常温で2時間攪拌する。この混合物を水で希釈し、酢酸で酸性化した後、生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄した後、乾燥する。混合物を、シリカゲルカラムを通過させ、イソプロピルエーテルで溶出することにより精製し、N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミドを得た後 (収率: 86%, 融点: 107~109℃)、N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミドをN-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミドに置き換えて、例1の段階Cと同様に反応を実施する。

収率: 34%

— 融点: 150~152℃ (ジイソプロピルエーテル)

— 赤外線スペクトルの特性:

ν OH : 3500 cm⁻¹
ν NH : 3320 cm⁻¹
ν C=S : 720 cm⁻¹

【0021】第2工程

例1の化合物 5.74 ミリモルを60%エタノール 80 cm³ に溶解し、窒素下に、2.5 N水酸化ナトリウム 14 cm³ を添加する。混合物を3時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸で酸性化する。生成物をジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させる。得られたオイルをイソプロピルエーテル 15 cm³ に溶解し、生成物を従来のクロマトグラフィーまたはクリスタログラフィー分離技術を用いることによって単離する。

表題の生成物が得られる:

収率: 89%

— 融点: 150~152℃

— 溶媒: ジイソプロピルエーテル

【0022】例3: N-(2, 4, 5-トリメチルフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-

チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを、2, 4, 5-トリメチルアニリンに置き換えることによって得られる。

【0023】例 4: N-(2, 4, 5-トリメチルフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

N-(2, 4, 5-トリメチルフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミド 10

(融点: 160~162℃) を用い、例 2 と同様に反応を実施することによって、表題化合物が得られる。

— 融点: 124~125℃ (ジイソプロピルエーテル)

— 赤外線スペクトルの特性:

ν NH : 3320 cm^{-1}

ν OH : 3450 cm^{-1}

ν C=S : 1165 cm^{-1}

【0024】例 5: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド 20

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを、2-アミノ-4, 6-ジメチルピリジンに置き換えることによって得られる。

例 6: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド 30

例 1 の化合物を例 5 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の化合物が得られる。

— 収率: 60%

— 融点: 180~190℃ (ジイソプロピルエーテル)

— 赤外線スペクトルの特性:

ν (OH) : 3420 cm^{-1}

ν (NH) : 3310 cm^{-1}

ν (C=C, N=C) : 1620, 1570 cm^{-1} 40

【0025】例 7: N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 3, 4, 5-トリメトキシアニリンに置き換えることによって得られる。

例 8: N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボ 50

キシアミド

例 1 の化合物を例 7 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

— 収率: 82%

— 融点: 147~148℃ (ジイソプロピルエーテル)

— 赤外線スペクトルの特性:

ν OH : 3460 cm^{-1}

ν NH : 3320 cm^{-1}

【0026】例 9: N-ヘキシル-N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-ヘキシルアミンに置き換えることによって得られる。

例 10: N-ヘキシル-N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 9 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0027】例 11: N-フェニル-N-(ブテン-3-イル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N-(ブテン-3-イル)-アニリンに置き換えることによって得られる。

例 12: N-フェニル-N-(ブテン-3-イル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 11 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0028】例 13: N-フルフリル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンをフルフリルアミンに置き換えることによって得られる。

例 14: N-フルフリル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 13 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 15: N-(4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルフェ

ニル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 4 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチルアニリンに置き換えることによって得られる。

例 1 6 : N - (4 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 1 5 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 1 7 : N - (5, 7 - ジメチルナフチリジン - 2 - イル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2 - アミノ - 5, 7 - ジメチルナフチリジンに置き換えることによって得られる。

例 1 8 : N - (5, 7 - ジメチルナフチリジン - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 1 7 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【 0 0 2 9 】 例 1 9 : N - シクロプロピルメチル - N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド
表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) シクロプロピルメチルアミンに置き換え、還流温度での加熱段階を 3 時間から 2 4 時間に延長することによって得られる。

例 2 0 : N - シクロプロピルメチル - N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 1 9 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 2 1 : N - (4 - メチルキノル - 2 - イル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2 - アミノ - 4 - メチルキノリンに置き換えることによって得られる。

例 2 2 : N - (4 - メチルキノル - 2 - イル) - 6 - ヒ

ドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 2 1 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 2 3 : N - イソブチル - N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) イソブチルアミンに置き換えることによって得られる。

例 2 4 : N - イソブチル - N - (4, 6 - ジメチルピリド - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 2 3 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【 0 0 3 0 】 例 2 5 : N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2, 6 - ジメチルアニリンに置き換えることによって得られる。

例 2 6 : N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボキシアミドを用いて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

— 融点 : 1 2 2 ~ 1 2 3 ° C (ジソプロピルエーテル)

— 赤外線のスเปクトルの特性 :

ν OH : 3 4 0 0 c m⁻¹

ν NH : 3 3 2 0 c m⁻¹

ν C = S : 1 0 4 0 c m⁻¹

例 2 7 : N - (2 - カルボキシ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - アセトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2 - カルボキシ - 4, 5 - ジメトキシアニリンに置き換えることによって得られる。

例 2 8 : N - (2 - カルボキシ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2,

5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例27の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例29: N-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンに置き換えることによって得られる。

【0031】例30: N-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例29の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例31: N-(2-カルボキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを2-カルボキシ-4, 5-ジメチルアニリンに置き換えることによって得られる。

例32: N-(2-カルボキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例31の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例33: N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを2, 4, 6-トリメチルアニリンに置き換えることによって得られる。

例34: N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例33の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例35: N-(2-メチルキノル-4-イル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキ

アミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを4-アミノ-2-メチルキノリンに置き換えることによって得られる。

【0032】例36: N-(2-メチルキノル-4-イル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例35の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例37: 1-オキサ-2-オキソ-3, 8-ジアザ-8-(6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボニル)スピロ[4.5]デカン

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを1-オキサ-2-オキソ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカンに置き換えることによって得られる。

例38: 1-オキサ-2-オキソ-3, 8-ジアザ-8-(6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル)スピロ[4.5]デカン

例1の化合物を例37の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例39: N-(4-クロロ-1-ナフチル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを1-アミノ-4-クロロナフタレンに置き換えることによって得られる。

例40: N-(4-クロロ-1-ナフチル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例39の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例41: N-(2-ナフチル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを2-アミノナフタレンに置き換えることによって得られる。

【0033】例42: N-(2-ナフチル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例41の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題の生

成物が得られる。

例 4 3 : N- (イソキノル-5-イル) -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 5-アミノイソキノリンに置き換えることによって得られる。

例 4 4 : N- (イソキノル-5-イル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
例 1 の化合物を例 4 3 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 4 5 : N- (チアゾル-2-イル) -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2-アミノチアゾルに置き換えることによって得られる。

例 4 6 : N- (チアゾル-2-イル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
例 1 の化合物を例 4 5 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 4 7 : N- {4- [(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル] -フェニル} -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N- {4- [(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル] フェニル} アミンに置き換えることによって得られる。

【0034】例 4 8 : N- {4- [(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル] -フェニル} -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 4 7 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 4 9 : N- ((チエン-2-イル) メチル) -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを 2-チオフェンメチルアミンに置き換えることによって得られる。

例 5 0 : N- ((チエン-2-イル) メチル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 4 9 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生

成物が得られる。

例 5 1 : N-ブチル-N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
表題の生成物は、例 1 の段階 B のアニリンを N-ブチルアニリンに置き換えることによって得られる。

例 5 2 : N-ブチル-N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
例 1 の化合物を例 5 1 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0035】例 5 3 ~ 6 2 : 下記の生成物は、例 1 および 2 に従って、適切なアミンを用いて実施することにより同様に得られる。

例 5 3 : N-メトキシエチル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 4 : N-メトキシエチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 5 : N-フェニル-N-エトキシカルボニルメチル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 6 : N-フェニル-N-エトキシカルボニルメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 7 : N-グアニジノ-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 8 : N-グアニジノ-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 5 9 : 1- ((6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル) -3, 3-ジメチルグアニジン

例 6 0 : 1- ((6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル) -3, 3-ジメチルグアニジン

例 6 1 : N- {4- [(2-オキソ-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾル-4-イル) -メチル] フェニル} -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 6 2 : N- {4- [(2-オキソ-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾル-4-イル) -メチル] フェニル}

31

ー6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

【0036】例63: N-(1, 3-ジヒドロキシ-2-メチル-2-プロピル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例1の段階Bのアニリンを2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールに置き換えることによって得られる。

【0037】例64: N-(2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル)-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例63の化合物3g (7.9ミリモル)を、2, 2-ジメトキシプロパン45cm³、無水ジメチルホルムアミド15cm³に溶解した後、パラトルエンスルホン酸60mgを添加する。混合物を1時間還流加熱する。過剰の2, 2-ジメトキシプロパンを、真空下で蒸発させる。残渣の混合物を水で希釈する。生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、水で洗浄する。表題化合物を、シリカゲルカラムを通過させ、エチルエーテルで溶出することによって精製する。表題の生成物が得られる。

例65: N-(2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル)-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例1の化合物を例64の化合物に置き換えて、例2(第2工程)と同様に反応を実施することにより、表題生成物が得られる。

【0038】例66: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階A: 6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸50g (0.2モル)を、無水ピリジン150cm³に溶解する。プロモメチルメチルエーテル16.34cm³ (0.2モル)を、滴下して加える。混合物を2時間攪拌した後、溶液を氷に投入する。混合物を酢酸で酸性にした後、塩化メチレンで抽出する。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、表題生成物を、シリカゲルのカラムを通過させ、塩化メチレンで溶出することによって精製する。

【0039】段階B: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ

32

-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボキシアミド

前段階の化合物5.4g (18.47ミリモル)を無水ベンゼン30cm³に溶解し、塩化チオニル2.2cm³ (27.41ミリモル)を添加し、混合物を3時間還流加熱し、過剰塩化チオニルを除去しながら溶剤を真空下に除去する。このようにして得られた酸塩化物を、ジクロロエタン30cm³に溶解する。2-アミノ-4, 6-ジメチルピリジン2.26g (18.5ミリモル)を、別の容器でジクロロエタン20cm³に溶解し、トリエチルアミン7.7cm³を添加し、前記の酸塩化物溶液を滴下してこの混合物に注入する。8時間攪拌した後、溶剤を真空下に蒸発させ、残渣を水30cm³に溶解し、NaHCO₃溶液で中和し、塩化メチレンで抽出し、有機相を水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤の蒸発後、混合物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い、塩化メチレンで溶出して精製する。

【0040】段階C: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-メトキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミドを前記の段階Bで得た化合物に置き換えて、例1の段階Cと同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0041】例67: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-エトキシカルボニル-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階Aのプロモメチルメチルエーテルをエチルプロモアセテートに置き換えて、例66と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例68: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-カルボキシメトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例67の化合物1.77g (4ミリモル)を、エタノール40cm³に溶解する。2N水酸化ナトリウム4cm³を、滴下して加える。混合物を2時間攪拌した後、反応混合物を水60cm³で希釈し、酢酸で酸性化する。混合物をろ過し、水で洗浄した後乾燥して表題の生成物を得る。

例69: N-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)-6-エトキシエトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階Aのプロモメチルメチルエーテルをプロモエチルエーテルに置き換えて、例66と同様に反応を実施するこ

とにより、表題の生成物が得られる。

例 70 : N- (4, 6-ジメチルピリド-2-イル) -6-エオキシカルボニル-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 66 の段階 A のブロモメチルメチルエーテルをエチルプロモホルメートに置き換えて、例 66 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 71 : N-フェニル-2- (6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオアセトアミド

例 1 の段階 A において 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸を (6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) 酢酸に置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 72 : N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-5, 7, 8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の段階 A において 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸を 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-5, 7, 8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸に置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0042】例 73 : N-フェニル-6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2-メチル-7-第三ブチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の段階 A において 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸を 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2-メチル-7-第三ブチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸に置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 74 : N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2-メチル-7-第三ブチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 1 の化合物を例 73 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 75 : N-フェニル-6-ヒキサノイルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階 A の無水酢酸をヘキサン酸の塩化物に置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 76 : N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒ

ドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
-第 3 工程-

例 1 の化合物を例 75 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

融点 : 150 ~ 152°C

例 77 : N- (2, 6-ジメチルフェニル) -6-ヘキサノイルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階 A において無水酢酸をヘキサン酸の塩化物に、段階 B においてアニリンを 2, 6-ジメチルアニリンに置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

【0043】例 78 : N- (2, 6-ジメチルフェニル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

-第 3 工程-

例 1 の化合物を例 77 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 79 : N- (4, 6-ジメチルピリド-2-イル) -6-ヘキサノイルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階 A において無水酢酸をヘキサン酸の塩化物に、段階 B においてアニリンを 2-アミノ-4, 6-ジメチルピリジンに置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 80 : N- (4, 6-ジメチルピリド-2-イル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

-第 3 工程-

例 1 の化合物を例 79 の化合物に置き換えて、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 81 : N- (3, 5-ジ (第三ブチル) -4-ヒドロキシフェニル) -6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

段階 B においてアニリンを 3, 5-ジ (第三ブチル) -4-ヒドロキシアニリンに置き換えて、例 1 と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

例 82 : N- (3, 5-ジ (第三ブチル) -4-ヒドロキシフェニル) -6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例 81 の化合物から出発して、例 2 (第 2 工程) と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。

融点: 172~174℃

【0044】例 83: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-フェニルピペラジン

段階 A: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) カルボニル]-4-フェニルピペラジン 6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (段階 A、例 1) 3 g を、無水ベンゼン 30 cm³ に溶解する。塩化チオニル 3 等量 (eq) を添加する。混合物を 6 時間還流加熱する。混合物を蒸発させ、残渣をベンゼンで 2 回処理し、蒸発させる。残渣をジクロロエタン 20 cm³ に溶解する。フェニルピペラジン (1.2 eq、すなわち 3.9 cm³) をジクロロエタン 20 cm³ で希釈する。その後、酸塩化物を含有する溶液を氷温で滴下して加える。混合物を室温に戻す。一晚攪拌を継続する。混合物を濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムを通し、ジクロロメタンで溶出して精製する。

— 収率: 77%

— 融点: 112~113℃

【0045】段階 B: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-フェニルピペラジン

前段階において得られた化合物 2.2 g (5.03 ミリモル) を、無水トルエン 70 cm³ に溶解する。ローウェンソン試薬 2 g を添加する。混合物を 8 時間還流加熱する。溶剤を蒸発させる。残渣をシリカゲルカラム中で、ジクロロメタンで溶出して精製すると、1.3 g が単離され、これは 56% の収率であった。

— 融点: 125~126℃

【0046】例 84: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-フェニルピペラジン

前記で得られた化合物 1.1 g をエタノール 50 cm³ に溶解する。1N 水酸化ナトリウム溶液約 15 cm³ (7 eq) を添加する。混合物を窒素気流下に、室温

で 2 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、1/2 に希釈した酢酸で酸性化する。混合物を濾過する。残渣をジクロロメタンに溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥される。溶液を濾過し、蒸発させる。

— 収率: 90%

— 融点: 202~203℃

— 赤外線スペクトルの特性:

ν (OH) : 3435 cm⁻¹

例 85~104: 適当に置換されたアミンを用い、他に指定しない限り例 83 および 84 と同様に反応を実施することにより、下記の例の化合物を得る。

例 85: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(2-ピリジル) ピペラジン

— 収率: 47%

— 融点: 163~164℃

例 86: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(2-ピリジル) ピペラジン

— 収率: 91.6%

— 融点: 160~161℃

— 赤外線スペクトルの特性:

ν (OH) : 3480 cm⁻¹

例 87: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン

— 収率: 74.1%

— 融点: 134℃

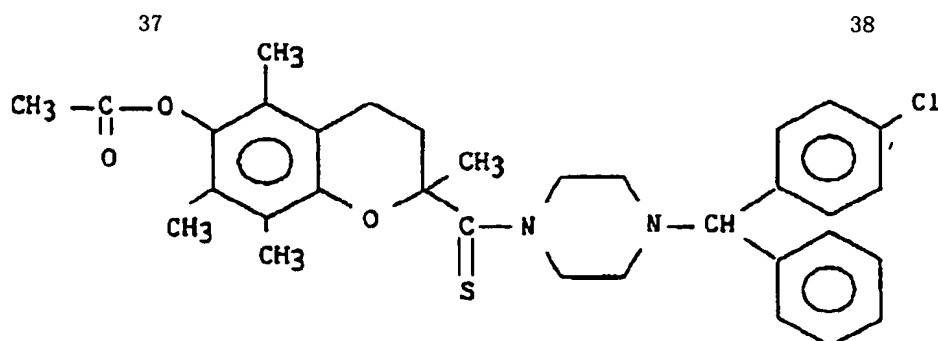
例 88: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン

— 収率: 43.7%

— 融点: 141~142℃

【0047】例 89: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) チオカルボニル]-4-(4-クロロベンズヒドリル) ピペラジン

【化 27】



(例89)

— 収率：73%

— 融点：155～156℃

例90：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジン

— 収率：39%

— 融点：166～167℃

例91：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン

例92：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン

— 収率：39.6%

— 融点：154～155℃(ジイソプロピルエーテル)

— 赤外線スペクトルの特性：

$\nu(\text{OH})$: 3500 cm^{-1}

例93：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン

例94：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン

— 収率：31.3%

— 融点：124～125℃(ジイソプロピルエーテル)

【0048】例95：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジン

元素分析

	C	H	N
理論%	68.13	7.32	6.35
実測%	67.94	7.47	6.33

10 例96：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジン

— 融点：82℃(イソプロピルエーテル)

例97：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-ジフェニルメチル)ピペラジン

例98：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(1-ヒドロキシ-1-ジフェニルメチル)ピペラジン

例99：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4,4'-ジフルオロジフェニルメチル)ピペラジン

【0049】例100：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4,4'-ジフルオロジフェニルメチル)ピペラジン

アセトキシ基の加水分解：例99の化合物0.6g(0.001モル)をメタノール400 cm^3 に溶解する。水酸化カリウム15 cm^3 を添加する。混合物を窒素気流下に2時間攪拌し、5N塩酸で酸性化し、濾過する。黄色の粉末0.4gが得られる。

— 収率：36.2%

— 融点：204～205℃。

例101：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

例102：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

— 融点：120～121℃(イソプロピルエーテル)

例103: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)ピペラジン

例104: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4, 6-ジメチルピリド-2-イル)ピペラジン

— 融点: 134℃

【0050】例105: 1-[(3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-トリメチルアセトキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

段階A: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 5 g (0.017モル)を、無水テトラヒドロフラン (THF) 150 cm³ に溶解する。カルボニルジイミダゾル (CDI) 3 g (1.1 eq、すなわち0.018モル)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌させる。次いで、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン 9.5 g (0.034モル)を、THF 20 cm³ に溶解して添加する。混合物を一晩攪拌し、蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解する。有機相を2N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。イソプロピルエーテルから結晶化させた油状生成物を採取する。

— 収率: 64.38%

— 融点: 149~150℃ (ジイソプロピルエーテル)

【0051】段階B: 1-[(3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-トリメチルアセトキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

段階Aにおいて得られた化合物 4.4 g (0.01モル)を、丸底フラスコ中で無水ピリジン 75 cm³ に溶解する。塩化トリメチル酢酸 4.99 g (4 eq、すなわち0.04モル)を滴下して加える。混合物を80℃とし、72時間攪拌を継続する。混合物を氷に投入し、エーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。ジイソプロピルエーテルから結晶化させたオイルを採取する。

— 収率: 70%

— 融点: 141~142℃ (ジイソプロピルエーテル)

段階C: 1-[(3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-トリメチルアセトキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-

メトキシフェニル)ピペラジン

例83の段階Bと同様に反応を実施し、目的の化合物を生成する。

— 収率: 64.7%

— 融点: 101~102℃ (ジイソプロピルエーテル)

例106: 1-[(3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(1, 1-ジフェニル-1-アセトキシメチル)ピペリジン

段階A: 1-[(6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]-4-(1, 1-ジフェニル-1-ヒドロキシメチル)ピペリジン

3, 4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 2.7 g (0.0094モル)を、無水ベンゼン 150 cm³ に溶解する。塩化チオニル 4 cm³ を滴下して加える。混合物を還流温で4時間放置し、溶剤を蒸発させる。残渣をベンゼンに溶解した後、再び蒸発させる。この操作を2回繰り返す。油状の残渣を無水ジクロロエタン 30 cm³ で希釈する。この酸塩化物溶液を、1, 1-ジフェニル-1-(4-ピペリジル)メタノール 6 g (0.22モル)をジクロロエタン 100 cm³ に懸濁した懸濁液に一滴ずつ注入する。混合物を一晩攪拌し、濾過し、蒸発させる。シリカカラムにおいてジクロロメタンで溶出して精製し、オイルを得る。ジイソプロピルエーテルから結晶化させたオイルを採取する。

— 収率: 77.5%

— 融点: 188~189℃ (イソプロピルエーテル)

【0052】段階B: 1-[(6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]-4-(1, 1-ジフェニル-1-アセトキシメチル)ピペリジン

前段階において得られた化合物 0.5 g (0.002モル)を、氷温で、塩化アセチル溶液 30 cm³ に投入する。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させる。油状の残渣を無水ベンゼンに溶解し、蒸発させ、得られたオイルを中性のシリカカラムを通し、ジクロロメタンで溶出して精製する。

【0053】段階C: 1-[(6-アセトキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(1, 1-ジフェニル-1-アセトキシメチル)ピペリジン

Lawessonの試薬 0.3 g (0.72ミリモル)を、前段階において得られた化合物 400 mg (0.006モル)を無水トルエン 100 cm³ に溶解した溶液に添加する。混合物を還流温度で12時間放置し、蒸発させ、得られたオイルをシリカカラムにおいてジクロロ

メタンで溶出して精製する。黄色のオイルが得られる。

— 収率：67%

例107：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(1,1-ジフェニルメチリジニル)ピペラジン

1M NaOH 5 cm³ を、例106で得られた化合物 0.4 g (0.7モル)のエタノール溶液 30 cm³ に添加する。混合物を窒素気流下に2時間攪拌し、水 50 cm³ を添加する。混合物を2M塩酸で酸性化し、濾過する。

— 収率：83.3%

【0054】例108：N-フェニル-3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-3,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド
段階Aにおいて6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸を、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-3,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸に置き換えて、例1と同様に反応を実施することにより、表題の生成物が得られる。
例109：N-フェニル-3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-3,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

表題の生成物は、例108の化合物から出発して、例2と同様に反応を実施することにより得られる。

— 収率：45%

— 融点：175℃

【0055】例110：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン

段階A：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 2.7 g (0.009モル)を、無水ジクロロエタン 200 cm³ に溶解する。カルボニルジイミダゾール 1 eq (0.009モル)、すなわち 1.5 g を添加する。混合物を1時間攪拌した後、ジクロロエタン 200 cm³ に溶解したピペラジン 7.5 g (0.009モル)を

添加する。蒸発後に得られたオイルを、シリカカラムにおいてCH₂Cl₂/エタノール/NH₄OH (88/10/2)混合物で溶出して精製し、イソプロピルエーテルから結晶化させる。

— 収率：51%

【0056】段階B：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)カルボニル]4-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン

ジ-第三ブチルピロカーボネート 1 g (1.1 eq、すなわち 0.004モル)を、前段階において得られた化合物 1.4 g (0.03モル)とトリエチルアミン 0.75 cm³ を水およびジオキサン 50%混合液中に溶解した溶液に添加する。混合物を室温で2時間攪拌する。蒸留したエチルアセテートと水を添加する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、カラムにおいて塩化メチレンで溶出し精製する。透明な油状生成物が得られる。

— 収率：60%

20 段階C：1-[(3,4-ジヒドロ-6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン

目的の化合物は、例83の段階Bと同様に反応を実施することによって得られる。

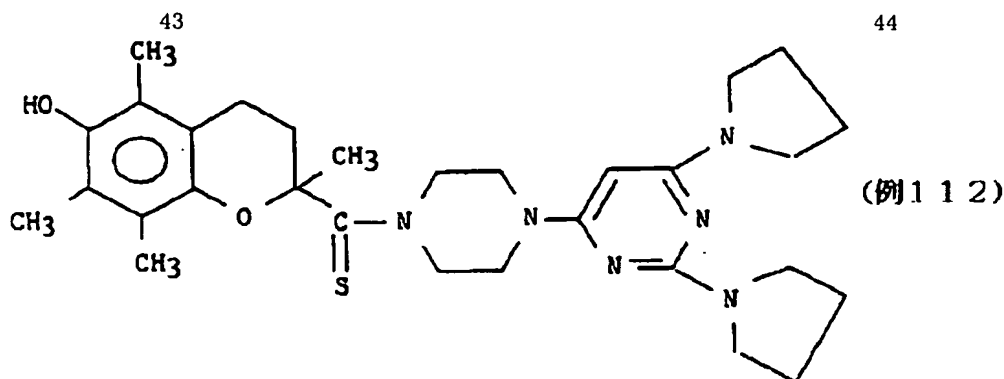
【0057】例111：1-[(6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]ピペラジン

30 例110において得られた化合物 1.1 g (2.3×10⁻³モル)を、トリフルオロ酢酸 30 cm³ に溶解する。混合物を2時間攪拌し、蒸発させ、残渣を塩化メチレンに溶解する。トリエチルアミン 4 cm³ を添加する。混合物を3時間攪拌する。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させ、黄色の光沢のある物質が得られる。

— 収率：81%

40 例112：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-[2,6-ジ(1-ピロジニル)-4-

【化28】



例111において得られた化合物0.8g (1.8×10^{-3} モル) および4-クロロ-2,6-ジ(1-ピロジニル)ピリミジン1.5g (5.6×10^{-3} モル) を無水ピリジン50cm³ に溶解する。混合物を2時間還流加熱し、蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解する。有機相を1N塩酸で洗浄し、蒸発後に得られた油状生成物をシリカカラムにおいてジクロロメタンで溶出して精製する。黄色の油状生成物が得られる。

— 収率：25%

— 融点：168℃

— 赤外線スペクトルの特性：

ν (OH) : 3440 cm⁻¹

【0058】例113～122：前記の方法を用いることによって、適当な出発物質から下記の例の化合物を得ることも可能である。

例113：N-フェニル-6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-3-エチル-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例114：N-フェニル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-3-エチル-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例115：1-[(6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-3-エチル-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例116：1-[(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-3-エチル-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例117：1-[(6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-7-第三ブチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例118：1-[(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-7-第三ブチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例119：1-[(6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェ

ニル)ピペラジン

例120：1-[(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-5,7,8-トリメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例121：1-[(6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-3,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

20 例122：1-[(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-3,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

例123：N-(4-グアニジノ-1-ブチル)-3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド

例124：エチル 1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート

例125：1-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)チオカルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

【0059】本発明の化合物の薬理試験

(本化合物を、特許出願第WO 88/08424号明細書の例102に記載の先行技術の最も類似した化合物と比較する)

例A：抗過酸化活性の試験

本発明の化合物の・OHラジカル補足することができる作用を、ラット脳ホモジネートを用いて、一方では脂質の自発性の過酸化について、他方ではFe²⁺/アスコルビン酸(10μm/250μm)系によって誘導される過酸化について研究した。自発性の脂質過酸化の測定では、ラット脳ホモジネートを試験化合物の存在下または非存在下に、37℃で60分間置いた。反応を0℃で停止し、マロンジアルデヒドの定量分析を、Yagi, K., (1976)、Biochem. Med., 15, 212～216の方法によりチオバルビツル酸を用

いて行う。脂質過酸化は、マロンジアルデヒドのナノモル数として表されるチオバルビツル酸と反応する物質によって定量する。誘導された脂質過酸化の測定の際には、ホモジネートにラジカル誘発系である Fe^{2+} / アスコルビン酸を添加すること以外は、前記と同じ方法をとった。対照物質はプロブコールおよびビタミン E である。基質の過酸化を 50% 阻害する試験化合物の濃度、

本発明の化合物の 10^{-5} M での過酸化防止活性の検討

化合物 (例番号)	対照に対する過酸化の阻害	
	自発的過酸化	誘発による過酸化
2	100	100
4	98	100
26	99	100

【0060】例 B：酸化から LDL を保護する能力の検討

本発明の化合物の、酸化 LDL の割合を減少させる能力を、下記の方法で測定した。正常な LDL、フリーラジカルを生成する Cu^{2+} 系、および試験化合物を、一緒に 24 時間インキュベーションする。高性能クロマトグラフィー法である FPLC (迅速タンパク質液体クロマトグラフィー) によって媒質の分析を行った後、結果を得る。試験化合物の保護能力は、陽性対照物質であるプロブコールで得られたクロマトグラムとの比較により検討する。本発明の化合物が非常に顕著な保護作用を有し、それは先行技術の最も類似した化合物のものよりも著しく強力であることは明らかである。

【0061】例 C：本発明によって用いられる式 (I) の化合物の、エイコサノイドの合成に対する阻害活性の検討

1) シクロゲナーゼから生じるエイコサノイドの合成に対する、阻害活性の検討この検討の目的は、カルシウムイオノフォア A23187 によって刺激されたヒト顆粒球のシクロオキシゲナーゼにより産生される主要なエイコサノイドの 1 つであるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) の分泌に対する、本発明により用いられる分子の阻害活性を測定することである。

方法：

ヒト顆粒球の単離

2 週間のあいだ医薬を服用していない血液提供者からのヒト静脈血を、血液 10 容量当たり抗凝固剤 (2.73% クエン酸、4.48% クエン酸ナトリウム、2% グルコース) 1 容量が入っているポリプロピレンチューブ中に採血する。採血後 1 時間以内に、6% デキストランを血液に添加する ($0.3 \text{ cm}^3 / \text{cm}^3$ 血液)。37℃ で 30 分間インキュベートした後、白血球を豊富に含む血漿を 100 g の速度で 5 分間、4℃ で遠心分離する。

または 10^{-5} M の濃度の本発明の化合物の酸化防止活性を計算する。本発明のある種の化合物は、先行技術の最も類似した化合物の 100 倍強い特別強力な過酸化防止活性を有すると思われる。この非常に有利な結果は、過酸化が自発的なものまたは化学系によって誘導されるものかに関わらず得られる。

【表 1】

沈殿を、0.83% NH_4Cl 3 cm^3 で再懸濁し (混入している赤血球を溶解するため)、100 g の速度で 5 分間、4℃ で遠心分離する。単核および多核の白血球を豊富に含む沈殿を、下記の組成 (ミリモル)、137 NaCl 、2.68 KCl 、8.1 Na_2HPO_4 、1.47 KH_2PO_4 、0.9 CaCl_2 、0.5 MgCl_2 を含有するリン酸塩緩衝液 (pH 7.4) 5 cm^3 中に回収し、Ficoll Type 400 溶液 3 cm^3 で 1.077 の密度で沈殿させる。420 g の速度で 30 分間、4℃ で遠心分離した後、顆粒球を豊富に含む沈殿をリン酸塩緩衝液 5 cm^3 で再懸濁し、100 g の速度で 5 分間、4℃ で遠心分離する。最終的に、顆粒球を計数してリン酸塩緩衝液で密度を 3×10^6 細胞 / cm^3 に合わせる。

【0062】カルシウムイオノフォア A23187 による顆粒球の刺激：細胞 (3×10^6 細胞 / cm^3) を、試験生成物の非存在下または所望の濃度での存在下において、37℃ で 15 分間プレインキュベーションする。その後、細胞を、 5×10^{-6} M の A23187 (原液は DMSO 中に 10^{-2} M) で、15 分間、37℃ で刺激する。基準値は、試験生成物も A23187 も添加しない細胞から測定する。反応を氷中で停止し、250 g の速度で 5 分間、4℃ で遠心分離した後、上清を回収する。 PGE_2 の定量分析：産生した PGE_2 の量を、放射線免疫試験 (RIA) によって測定する。検量範囲は、通常の PGE_2 濃度と同じ条件下で作成する。

結果：本発明に記載の式 (I) の化合物は、シクロオキシゲナーゼによるエイコサノイドの合成に対し阻害活性を示し、これはプロブコールのものよりも非常に強力である。

【0063】2) リポキシゲナーゼから生成するエイコサノイドの合成に対する阻害活性の検討

エイコサノイドの合成に対する本発明に記載の式 (I)

の化合物の阻害活性を、洗浄したヒト多核細胞において、試験化合物の存在下または非存在下において、カルシウム（カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7）による細胞活性化の後に測定する。ヒト多核細胞でリボキシゲナーゼにより産生される主要なエイコサノイドであるロイコトリエン B₄（L T B₄）の産生を、放射性免疫試

験によって測定する。本発明に記載の式（I）の化合物は、リボキシゲナーゼによるエイコサノイドの合成に対する阻害活性を示し、これはプロボコールのものよりも非常に強力である。

【表2】本発明の化合物の、リボキシゲナーゼによるエイコサノイドの合成に対する阻害活性

化合物 (例の番号)	L T B ₄ の合成の阻害	
	1 0 ⁻⁵ Mでの 阻害%	5 0 %合成阻害濃度 (モルでの I C ₅₀)
2	>99%	0. 3
4	>99%	0. 5
6	>99%	0. 6
8	>99%	
2 6	>99%	0. 5
8 4	>99%	0. 3
8 6	>99%	0. 2
8 8	>99%	0. 1
9 2	>99%	0. 2
9 4	>99%	0. 3
9 8	>99%	1. 3

【0064】結論

例Cの試験1および2は、本発明に記載の化合物がエイコサノイドの合成に対し強い阻害活性を有することを示している。

例D：本発明の化合物の細胞内pHに対する保護作用の試験

本発明の化合物の細胞内pHに対する保護作用を、培養カルジオサイトのC l⁻ / H C O₃³⁻担体（細胞内pHレギュレーター）において試験した。

方法：培養カルジオサイト（Eur. J. Pharmacol., 1991, 205巻, 29~34頁）

細胞：ATCC（ロックビル、メリーランド、米国）によって市販されているラットの心臓の筋芽細胞（H. C.）のラインを用いた。これらの細胞では、重炭酸塩の一方方向性の排出は殆どの場合ナトリウム非依存性C l⁻ / H C O₃³⁻交換体によって行われ、重炭酸塩の一方方向性の流入は殆どの場合細胞外Na⁺と結合した重炭酸塩担体（ナトリウム依存性C l⁻ / H C O₃³⁻交換体）によって行われる。同時に起こる細胞内pHの変動は、蛍光分光測定により追跡することができる。細胞を75 cm²培養フラスコ中で培養した。各過程で、細胞をトリプシン処理により剥離した。細胞を、特別な容量の新しい培養培地に再び懸濁し、3. 15 cm²の無菌カバーグラス上に播種する。細胞は、1~2日後に、コンフルエントの状態で使用する。

B C E C F（2' , 7' -ビス（カルボキシエチル）-

5（6）-カルボキシフルオレセイン）を用いた細胞内pHの測定：フルオレセインから誘導した分子、B C E C Fを用いたが、この蛍光はそのプロトン化の状態によって変化するのであり、この分子は508 nmで励起された後、525 nmで特有の特徴的な蛍光を発するが、pHが小さいので総て小さい。B C E C Fの蛍光を細胞内pHについて、K⁺濃度が細胞内K⁺濃度と等しい培地中で、ニゲリシン（K⁺をH⁺と交換し、細胞内外のpHを等しくするイオノフォア）10 μMの存在下に検量する。既知量の1M M O P S酸（4-モルホリノプロパンスルホン酸）を、量を増やしながら培地に添加し、その結果生じるpHおよび蛍光を測定する。

【0065】B C E C F荷電：初期培養培地を取り除き、リングル液で2回洗浄した後、エステル化体であるB C E C F-AMを含有するリングル液1 cm³中で、37℃でカバーグラスをインキュベートする。リングル液は以下の組成（ミリモル）、Na C l 145、K C l 5、M g C l₂ 1、C a C l₂ 1、M O P S-TRIS 10（pH7. 4）、グルコース5を含有する。その後培地をB C E C F-AMを含まないリングル液と交換し、細胞を37℃で10分間培養して、ラベルの脱エステル化を良好に起こさせる。最終的に、細胞をリングル液中、またはNa⁺ C l⁻ 25 mMをNa⁺ H C O₃³⁻ 25 mMで置換した同様の培地（重炭酸塩培地）（pHは一定）中で、室温（25℃）で10分間培養する。この最終段階は、細胞を実験温度に適応させるため

のものである。適宜、それは重炭酸塩の機能として細胞質 pH の平衡化を可能とする。重炭酸塩の流入を測定する目的では、細胞を重炭酸塩の非存在化にプレインキュベートした後、実験における測定は重炭酸塩の存在下で実施する（重炭酸塩流入期＝アルカリ性化）。逆に、重炭酸塩の排出を測定する目的では、細胞を重炭酸塩の存在下でプレインキュベートした後、実験における測定は重炭酸塩の非存在化で実施する（重炭酸塩排出期＝酸性化）。重炭酸塩の排出に対する実験では、 $[Na^+ H^+]$ 交換体が活性化するとき発生する pH 平衡を低下させるため、アミロライド 2 mM の存在下で実施することに留意すべきである。

【0066】蛍光の測定

カバーガラスを、実験的培地（リング液または重炭酸塩培地）2 cm³ を入れた蛍光計のタンクに置いた支持台上に垂直に設置する。508 nm で励起後、島津 RF 5000 蛍光分光計において 525 nm で蛍光を測定する。励起および放射スリットは 5 nm である。測定は室温（25℃）で 2 秒ごとに行う。標準的な実験（1 枚のカバーガラス）は、約 15 分継続する。適宜、実験終了時に、K⁺ 培地にニグリンを添加し、引き続いて一定量の酸（2 cm³ の容量中に 1 M MOPS 5 μl）を添加することにより検量を行う。これらの実験において、細胞の自己蛍光およびバックグラウンドノイズは無視できるものである（総シグナルの 1% 未満、すなわちシグナル／ノイズ比は 100 を上回る）。

【0067】結果：本試験の結果は、本発明の化合物

1000錠を調製する処方：

N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド	10 g
小麦澱粉	15 g
トウモロコシ澱粉	15 g
乳糖	65 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
シリカ	1 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 g

が、カルジオサイトからの重炭酸塩の排出の非常に強力な阻害剤であることを示している。カルジオサイトからの重炭酸塩の排出は、ナトリウム非依存性 Cl^- / HCO_3^- 交換体によって行われ、ナトリウム依存性のものにより行われるものではない。一方、本発明の化合物は、ナトリウム依存性 Cl^- / HCO_3^- 交換体によって実質的に行われる重炭酸塩の流入に対しては、非常に弱い阻害剤であると思われる。結論として、本発明の化合物は、細胞で重炭酸塩の保持に関わる性質を持つナトリウム非依存性 Cl^- / HCO_3^- 交換体の、強力な阻害剤である。これは、虚血組織においては、細胞の酸性化の中和、およびこの酸性化に伴うイオン性および代謝性の傷害に対して好ましいものである。

【0068】例 E：急性毒性試験

急性毒性は、一群 3 匹のマウス（20 ± 2 g）に、式（1）の化合物（0.1 / 0.25 / 0.50 / 0.75 / 1 g / kg）を経口投与して評価した。投与後、最初の日は一定間隔で、2 週間のあいだ毎日、動物を観察した。式（1）の化合物は完全に無毒性であると思われる。1 g / kg の用量を投与後でも死亡は認められなかった。この用量の投与後、障害は認められない。

【0069】例 F：製薬組成物：錠剤

N-フェニル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-チオカルボキシアミド 10 mg 用量を含有する錠剤

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/535	A C D			
31/54	A B F			
C 0 7 D 311/72	1 0 1	9360-4C		
	1 0 2	9360-4C		
405/06		7602-4C		
413/06		7602-4C		
417/06		9051-4C		

(72)発明者 シルヴィ ロベール - ピエサル
フランス国ヴェルサイユ, アブニュー ド
ウ ヴィルニューヴ レタング 50
(72)発明者 ピエール ルナール
フランス国ヴェルサイユ, アブニュー ドウ
ヴィルニューヴ レタング 50
(72)発明者 ダニエル - アンリ ケニヤール
フランス国パリ, リュ プランシオン 69
ビ

(72)発明者 ジャン - フランソワ ルノ ドウ ラ
ファヴリ
フランス国ル シュスネ, ロックンクー
ル, リュ デ エラブル 7
(72)発明者 ジェラール アダム
フランス国ル メスニル ル ルワ, クロ
デュ メスニル - ルト デュ ペク
9